

AR

FILM-FORMING OINTMENT

Patent Number: JP62067017
Publication date: 1987-03-26
Inventor(s): SAWAI KIICHI; others: 05
Applicant(s): SANWA KAGAKU KENKYUSHO:KK
Requested Patent: ☐ JP62067017
Application Number: JP19850205388 19850919
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K9/06
EC Classification:
Equivalents: JP1707620C, JP3071409B

Abstract

PURPOSE:The titled ointment, consisting essentially of a main agent, film-forming agent and solvent, obtained by optionally incorporating a solubilizing agent, gelling agent, ointment base and pH adjustor therewith and capable of preventing sticking to clothing and applicable to volatile drugs and enhancing the percutaneous absorbability.

CONSTITUTION:A film-forming ointment, consisting essentially of 0.1-20wt% main agent, e.g. volatile drug such as nitroglycerin or dinitroisosorbide, 0.5-40wt% film-forming agent, e.g. alkyl cellulose, PVA or PVP, and 10-80wt.% solvent, e.g. methyl ethyl ketone, acetone or water, and obtained by optionally incorporating at least one of solubilizing agent, gelling agent, ointment base and pH adjustor. The ointment is applicable even when the main agent is the volatile drug. Furthermore, the percutaneous absorbability of the drug can be enhanced by effect of the occlusive dressing technique (ODT) with effect hermetical sealing.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-67017

⑪ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和62年(1987)3月26日

A 61 K 9/06
// A 61 K 9/706742-4C
6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 被膜形成型軟膏剤

⑮ 特 願 昭60-205388

⑯ 出 願 昭60(1985)9月19日

⑰ 発 明 者 澤 井 喜 一 船橋市二宮1-36-14
 ⑰ 発 明 者 黒 野 昌 庸 名古屋市南区新上1-7-17
 ⑰ 発 明 者 小 島 明 男 春日井市藤山台10-9-8
 ⑰ 発 明 者 佐 藤 誠 愛知県中島郡祖父江町山崎宮附2-1
 ⑰ 発 明 者 佐 藤 一 之 名古屋市中村区熊野町3丁目2
 ⑰ 発 明 者 吉 名 重 亮 岐阜市黒野南3丁目130 シャルム岐阜306
 ⑰ 出 願 人 株式会社 三和化学研 名古屋市東区東外堀町35番地
 究 所
 ⑰ 代 理 人 弁理士 佐々木 功

明 細 書

1. 発明の名称

被膜形成型軟膏剤

2. 特許請求の範囲

- (1) 主薬物である主剤と、被膜形成剤と、溶剤とを必須成分として含有し、必要に応じて可溶化剤、ゲル化剤、軟膏基剤及びpH調整剤の少なくとも1種を含有していることを特徴とする、被膜形成型軟膏剤。
- (2) 主剤が全身又は局所作用型の揮散性薬物であり、その含有量が軟膏剤総重量に対して0.1乃至20重量%であることを特徴とする、特許請求の範囲第1項に記載の被膜形成型軟膏剤。
- (3) 主剤がトリニトログリセリン、ジニトロイソソルバイド及びこれらの混合物から選択されたものであることを特徴とする、特許請求の範囲第1又は2項に記載の被膜形成型軟膏剤。
- (4) 被膜形成剤がアルキルセルロース類、ヒドロキシアルキルセルロース類、ポリビニルアルコール及びポリビニルピロリドンから選択された

少なくとも1種類の化合物であり、その含有量が軟膏剤総重量に対して0.5乃至40重量%であることを特徴とする、特許請求の範囲第1-3項の何れか1つに記載の被膜形成型軟膏剤。

- (5) 溶剤がメチルエチルケトン、アセトン、水、低級アルコール類及びグリコール類から選択された少なくとも1種類のものであり、その含有量が軟膏剤総重量に対して10乃至80重量%であることを特徴とする、特許請求の範囲第1-3項の何れか1つに記載の被膜形成型軟膏剤。
- (6) 可溶化剤がメチルエチルケトン、アセトン、炭素数1-8のジカルボン酸エステル、低級アルコール類、中鎖脂肪族トリグリセライド及びグリコール類から選択された少なくとも1種類の化合物であり、その含有量が軟膏剤総重量に対して0.5乃至50重量%であることを特徴とする、特許請求の範囲第1-3項の何れか1つに記載の被膜形成型軟膏剤。
- (7) ゲル化剤がカルボキシビニル塩合体、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、炭

炭素数4-14のモノカルボン酸の低級アルキルエステル及び炭素数4-10のジカルボン酸の低級アルキルエステルから選択された少なくとも1種類の化合物であり、その含有量が軟膏剤総重量に対して0.1乃至30重量%であることを特徴とする、特許請求の範囲第1-3項の何れか1つに記載の被膜形成型軟膏剤。

(8) 軟膏基剤が油脂性基剤、乳剤性基剤、水溶性基剤及び懸濁性基剤から選択された少なくとも1種類のものであり、その含有量が軟膏剤総重量に対して5-90重量%であることを特徴とする、特許請求の範囲第1-3項の何れか1つに記載の被膜形成型軟膏剤。

(9) pH調整剤が水酸化ナトリウム、アンモニア水、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、ジイソプロパノールアミン、ジ-(2-エチルヘキシル)アミン及びグリシンから選択された少なくとも1種類のものであり、軟膏剤のpHが5-7に調整されていることを特徴とする、特許請求の範囲第1-3項の何れか1つに記載

の被膜形成型軟膏剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は軟膏剤、殊に被膜形成型軟膏剤に係る。
(従来の技術)

軟膏は、外科、皮膚科領域等に汎用されている剤型であり、軟膏剤はその主剤の性質如何によるが局所成いは全身作用を目的として供されている。
(発明が解決しようとする課題点及び発明の目的)

軟膏剤は汎用されているが、その性質上施用部位によっては衣服へ付着してその汚損を生じたり、塗布した軟膏剤が衣服等との接触により払拭されてしまう点や、主剤が揮散性薬物の場合には適用し難い点に問題があった。

従って、本発明の主たる目的は従来の軟膏剤における上記の課題点を解消することにある、副次的目的は主剤の経皮吸収性を向上させることにある。

(課題点を解決するための手段及び作用)

本発明者等は上記の問題を解決し、本発明の上

記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、軟膏剤を被膜形成型軟膏剤とすれば衣服への付着が防止でき、揮散性薬物への適用が可能となり、更には密封によるODT効果により薬物の経皮吸収性を高め得ることが判明して本発明を完成するに至った。

従って、本発明による被膜形成型軟膏剤は主薬物である主剤と、被膜形成剤と、溶剤とを必須成分として含有し、必要に応じて可溶化剤、ゲル化剤、軟膏基剤及びpH調整剤の少なくとも1種を含有していることを特徴としている。主剤としては、本発明の対象が専一的ではないが揮散性薬物を主剤とする軟膏剤にあるので、亜硝酸剤であるトリニトログリセリン、ジニトロイソソルバイド等又はこれらの混合物であることができる。この主剤の含有量は軟膏剤総重量に対して0.1乃至20重量%、殊に0.5乃至10重量%であるのが好ましい。被膜形成剤としては、アルキルセルロース類、ヒドロオキシアルキルセルロース類、ポリビニルアルコール及びポリビニルピロリドンの内の

少なくとも1種類であるのが好ましく、その含有量は軟膏剤総重量に対して0.5乃至40重量%、殊に5乃至25重量%であるのが好ましい。溶剤としてはメチルエチルケトン、アセトン、水、低級アルコール類及びグリコール類の少なくとも1種類であるのが好ましく、その含有量は軟膏剤総重量に対して10乃至80重量%、殊に15乃至60重量%であるのが有利である。本発明による軟膏剤が必要に応じて含有する補助成分の中で可溶化剤としてはメチルエチルケトン、アセトン、炭素数1-8のジカルボン酸エステル、低級アルコール類、中鎖脂肪酸トリグリセライド及びグリコール類の内の少なくとも1種類を選択し、その含有量は軟膏剤総重量に対して0.5乃至50重量%、殊に1乃至30重量%とするのが好ましく、ゲル化剤としてはカルボキシビニル重合体、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、炭素数4-14のモノカルボン酸の低級アルキルエステル及び炭素数4-10のジカルボン酸の低級アルキルエステル及び炭素数4-10のジカルボ

ン酸の低級アルキルエステル内の少なくとも1種類を選択し、その含有量は軟膏剤総重量に対して0.1乃至30重量%、殊に1乃至15重量%とするのが好ましく、軟膏剤としては油脂性基剤、乳剤性基剤、水溶性基剤及び懸濁性基剤の内の少なくとも1種類を選択し、その含有量は軟膏剤総重量に対して5-90重量%、殊に10-60重量%とするのが好ましく、又pH調整剤としては水酸化ナトリウム、アンモニア水、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、ジイソプロパノールアミン、ジ-(2-エチルヘキシル)アミン及びグリシンの内の少なくとも1種類を選択するのが好ましく、これは軟膏剤がpH5-7となるように配合される。

(発明の効果)

本発明による被膜形成型軟膏剤は主剤が揮散性薬物の場合にも適用可能となし、更に主剤の経皮吸収性を向上させると謂う付加的效果を有している。

(製造例等)

製造例2 (比較例)

製造例1と同様に、但しメチルセルロースを添加せず、この代りに水の添加量を相当して大にして軟膏剤を得た。

製造例3

(下記処方方の軟膏剤)

ジニトロイソソルバイド	4 (重量部)
ヒドロキシプロピルセルロース	15
プロピレングリコール	15
エタノール	31
水	35
	100

ジニトロイソソルバイドにプロピレングリコール及びエタノールを添加して溶解させる。別途にヒドロキシプロピルセルロースに水を添加して溶解させる。これら両溶液を合併し、混和して軟膏剤を得た。

製造例4

(下記処方方の軟膏剤)

次に製造例及び試験例について具体的に説明する。

製造例1

(下記処方方の軟膏剤)

トリニトログリセリン	5 (重量部)
カルボキシビニル重合体	1
メチルセルロース	2
プロピレングリコール	35.5
アジピン酸ジイソプロピル	2
ジイソプロパノールアミン	0.5
エタノール	27
水	27
	100.0

トリニトログリセリンにプロピレングリコール及びエタノールを添加して溶解させた後に、アジピン酸ジイソプロピルを添加する。この混合物にメチルセルロース、カルボキシビニル重合体及びジイソプロパノールアミンを添加し、次いで水を添加し全体を混和して軟膏剤を得た。

ジニトロイソソルバイド	4 (重量部)
プロピレングリコール	15
カルボキシビニル重合体	1
ジイソプロパノールアミン	0.5
エタノール	38.5
水	41
	100.0

ジニトロイソソルバイドにプロピレングリコールとエタノールとを添加して溶解させた後に、カルボキシビニル重合体及びジイソプロパノールアミンを添加し、更に水を加えて混和して軟膏剤を得た。

製造例5

(下記処方方の軟膏剤)

トリニトログリセリン	2 (重量部)
乳糖	18
加水ラノリン	15
白色ワセリン	15
ポリビニルアルコール	15

水

3.5
100

加水ラノリンと白色ワセリンとを混和し、これにトリニトログリセリン及び乳糖を添加して混和する。この混合物に、ポリビニルアルコールを水で溶解させたものを添加し、全体を混和して軟膏剤を得た。

製造例6(比較例)

製造例5と同様にして、但しポリビニルアルコールを使用せず、その代わりに水の使用量を相当して大にして軟膏剤を得た。

試験例1

(主剤の滲透性)

製造例1及び2で得た軟膏剤を供試サンプルとし、各サンプル各0.3gを採取してビーカー(50mmφ、19.6cm²)に入れ、恒温恒湿槽(40℃、相対湿度75%)に12時間保存し、「J. Chromatogr.」第216頁及び第239-249頁(1981年)及び「J. Pharm.

Soc.」第72巻第8号第963-965頁(1983年)に記載の方法に従って、トリニトログリセリン残存量の経時変化を調べた。

結果は第1図のグラフに示される通りであり、この結果から皮膜形成によって薬物の気散が20%以上抑制されることが判明した。

試験例2

(主剤の経皮吸収性)

製造例5及び6で得た軟膏剤を供試サンプルとし、背部を除毛したラットに1g/匹の割合で塗布(1.5×1.5cm)し、トリニトログリセリンの血中濃度変化を、Peter S. K. Yap等「J. Pharm. Sci.」第67巻第582頁、1978年に記載の方法に従い且つガスクロマトグラフィー(ECD、島津製作所製)を用いて12時間に亘り測定した。

結果は第2図のグラフに示される通りであり、これは投与後短時間で薬物の血中濃度が上昇し、その後以降下するも比較的長時間に亘り高い濃度に維持されることを示しており、これから皮膜形

成によって薬物の生物学的利用効率が向上することが判明した。

4. 図面の簡単な説明

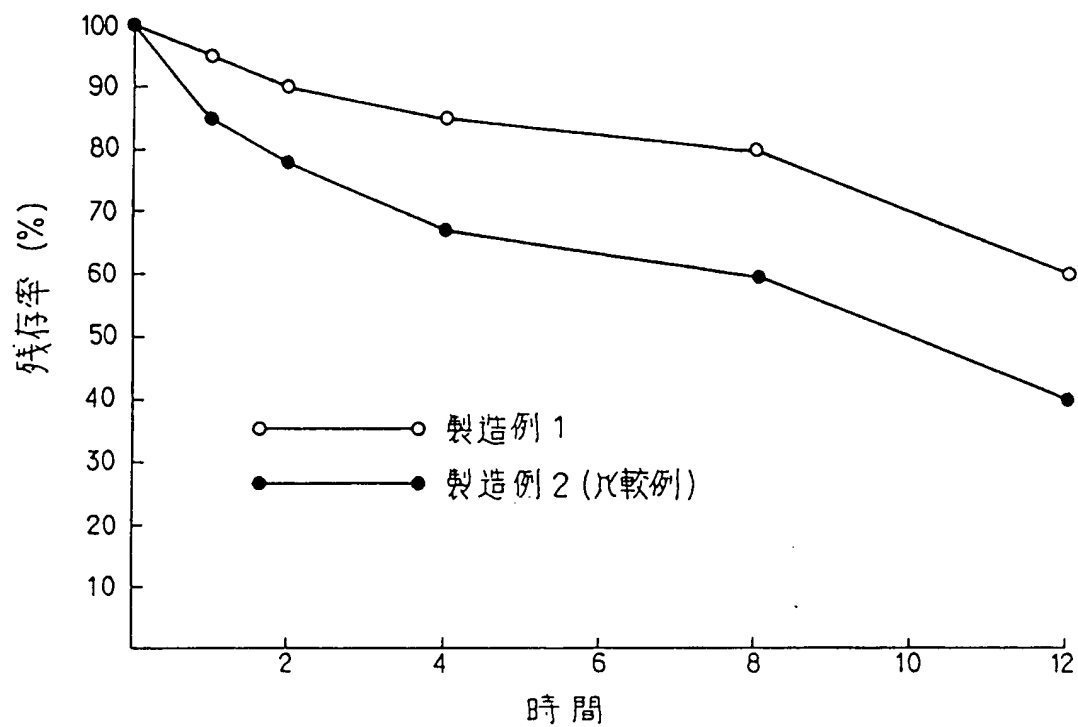
第1図は本発明による被膜形成型軟膏剤において主剤としてトリニトログリセリンを用いた場合のその残存量の経時変化を示すグラフであり、第2図は本発明による被膜形成型軟膏剤をラットに塗布した場合に、主剤であるトリニトログリセリンの血中濃度の経時変化を示すグラフである。

特 許 出 願 人 株式会社三和化学研究所

代 理 人 弁 理 士 佐 々 木

功

第1図



第2図

